.

ATTR Kardiyomiyopatisinde Nexiguran Ziclumeran ile CRISPR Gen Düzenlemesi: Kalıtsal ve Vahşi Tip Hastalıkta Tedavi Etkisi CRISPR Gene Editing With Nexiguran Ziclumeran in ATTR Cardiomyopathy: Treatment Effect in Hereditary vs. Wild Type Disease

Dr. Bektaş Murat

ATTR Kardiyomiyopatisinde Nexiguran Ziclumeran ile CRISPR Gen Düzenlemesi: Kalıtsal ve Vahşi Tip Hastalıkta Tedavi Etkisi

CRISPR Gene Editing With Nexiguran Ziclumeran in ATTR Cardiomyopathy: Treatment Effect in Hereditary vs. Wild Type Disease

Dr. Bektaş Murat

Belgrad'da düzenlenen Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Kongresi'nde (ESC HF 2025), transtiretin (TTR) amiloid kardiyomiyopatisi (ATTR-CM) tedavisinde CRISPR gen düzenleme teknolojisinin kullanıldığı önemli bir çalışma sunuldu. Bu faz 1 çalışmanın ilk sonuçları 2024 Aralık ayında NEJM'de yayınlanmıştı.1 ESC HF 2025 Kongresi'nde ise bu faz 1 tedavinin ATTR-CM'nin wild-type ve herediter subgrupları arasındaki güvenliliği ve etkinliği karşılaştırıldı.
Serum TTR düzeylerinin azaltılmasının, ATTR-CM hastalarında klinik sonuçların iyileşmesiyle ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Nexiguran ziclumeran (Nex-z), *TTR* genini hedef alarak serum TTR düzeylerini düşürmeyi amaçlayan bir CRISPR-Cas9 tabanlı gen düzenleme tedavisidir. Daha önce NEJM'de yayınlanan ilk sonuçlarda; *in vivo* CRISPR/Cas9 tabanlı gen düzenleme ajanı Nex-z'nin tek doz uygulanmasının, çalışmaya katılan tüm hastalarda bireyler arası çok düşük değişkenlikle birlikte serum TTR düzeylerinde hızlı, tutarlı ve kalıcı bir azalma sağladığı gösterilmiştir.1
Subgrupların karşılaştırıldığı açık etiketli bu faz 1 çalışmada ise; 25'i wild-type ve 11'i herediter ATTR-CM hastası olmak üzere toplam 36 hastada tek doz intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan Nex-z tedavisinin subgruplar arasındaki sonuçları değerlendirildi. Tedaviden 28 gün sonra ortalama %89 oranında serum TTR düzeyinde azalma gözlendi; bu azalma 24 ay boyunca stabil kaldı. 12 aylık takip süresinde, wild-type hastalarda %92.5, herediter hastalarda ise %85.4 oranında serum TTR düzeylerinde azalma gözlendi (Tablo 1). Hastalık progresyonu ile ilgili verilere bakıldığında ise;

- NT-proBNP ve hs-Troponin T: 12. ayda bu biyobelirteçlerde stabilizasyon veya iyileşme gözlendi.
- 6 Dakika Yürüme Testi: 12. ayda fonksiyonel kapasitede iyileşme veya stabilizasyon sağlandı.
- NYHA Fonksiyonel Sınıfı: 12. ayda hastaların %92'sinde NYHA sınıfında stabilite veya iyileşme rapor edildi.

Güvenlik ve Tolerabilite açısından ise; hem wild-type hem de herediter ATTR-CM hastalarında iyi tolere edildi; ciddi advers olay bildirilmedi.
Bu çalışma, CRISPR-Cas9 teknolojisinin ATTR-CM tedavisinde hem wild-type hem de herediter formlarda etkili ve güvenli bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Tek dozluk tedaviyle elde edilen uzun süreli TTR baskılanması, hastaların yaşam kalitesinde ve fonksiyonel kapasitesinde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.
Nexiguran Ziclumeran'ın bu ilk sonuçları, gen düzenleme terapilerinin kardiyomiyopati tedavisinde potansiyelini ortaya koymaktadır. Daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalar, bu tedavinin uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için planlanmaktadır.
Tablo 1. TTR düzeyinin bazal ve takipteki sonuçları

	ATTRwt	**ATTRv**
	Absolute serum TTR (µg/mL), mean (95%CI)	
Baseline	222.4 (201.1, 243.8)	132.0 (88.7, 175.3)
12.ay	16.5 (13.6, 19.4)	16.6 (7.6, 25.6)
	TTR'nin Bazal değere göre değişim yüzdesi (95%CI)	
12.ay	-92.5 (-93.7, -91.4)	-85.4 (-95.2, -75.7)